

ÉRZÉKELŐK

Dr. Pődör Bálint

Óbudai Egyetem KVK Mikroelektronikai és Technológia Intézet

20. ELŐADÁS: ORVOSBIOLÓGIAI ÉS BIOÉRZÉKELŐK



2010/2011 tanév 2. félév

1

20. ELŐADÁS: ORVOSBIOLÓGIAI ÉS BIOÉRZÉKELŐK

1. Orvosbiológiai érzékelők általános tulajdonságai
2. Mechanikai, kémiai és nukleáris érzékelők az orvosbiológiában
3. Képkalkító rendszerek
4. Bioérzékelők általános jellemzése
5. Bioérzékelők működése

Irodalom: Harsányi G. és munkatársai jegyzete 162-174. old.

2

ORVOSBIOLÓGIAI ÉRZÉKELŐK

Speciális követelményeket támasztó felhasználási terület.

Főbb alkalmazási területek:

Diagnosztikai eszközök, berendezések: pillanatnyi állapot rögzítése, illetve feltérképezése.

Időben folytonos érzékeléses (monitorozás) diagnosztikai eszközök.

Szabályozó körök, érzékelés (megfigyelés) és beavatkozás.

3

KÖVETELMÉNYEK

Az alkalmazási mód meghatározza az érzékelőkkel szemben támasztott követelményeket.

Élő szervezetbe beépített érzékelő (invazív eszközök)
Élő szervezetben belüli analízis/érzékelés (*in vivo*)
Élő szervezetből vett minta analízise a szervezeten kívül (*in vitro*).

Mások a követelmények a szervezettel mégha csak külsőleg tartósan érintkező érzékelőknél, mint a csak távérzékelőknél.

Mások a követelmények a hosszú ideig megbízhatóan működő fizikai érzékelőknél mint a rövid élettartamú, relatíve instabil kémia és bioérzékelőknél.

4

ALKALMAZÁSI TÍPUSOK

Nagyműszeres orvosi diagnosztika

Kisméretű orvosi diagnosztikai érzékelő/mérő eszközök, illetve folyamatos monitorozásra szolgáló eszközök

Közfogyasztású személyi analitikai diagnosztikai eszközök

Klinikai folyamatos működésű *in vivo* érzékelők

Tartósan beépített érzékelő (és szabályozó) eszközök

5

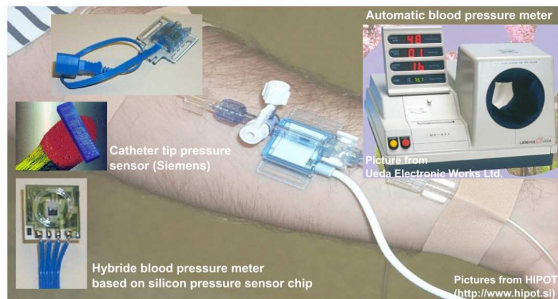
MECHANIKAI ÉRZÉKELŐK ALKALMAZÁSA

Vérnyomás-mérés/pulzusszámlálás (klinikai és személyi/otthoni, illetve klinikai invazív eljárások)

Szemnyomásmérés (tonométer) klinikai

6

VÉRNYOMÁS-MÉRÉS



7

VÉRNYOMÁSMÉRŐ: MEMS

A vérnyomásmérés az egyik legősibb diagnosztikai módszer. A Si alapú integrált miniatűr nyomásérzékelők megjelenése forradalmasította ezt a technikát.

A szenzor alkalma a sztatikus nyomás mellett, elektronikus szűréssel az artérián végigvonuló nyomáshullámok érzékelésére (oszcilometria), és azok számlálásával a vérnyomás mellett a pulzusszám szimultán mérésére.

A vérnyomásmérő így „otthoni” eszközzé vált.

A piezorezisztív nyomásérzékelőkkel katéteres invazív nyomásmérésnél is elterjedtek.

8

SZEMNYOMÁS MÉRÉSE: TONOMÉTER

Szemnyomás (IOP, intraocular pressure)
Diagnosztikai szerep: glaukóma

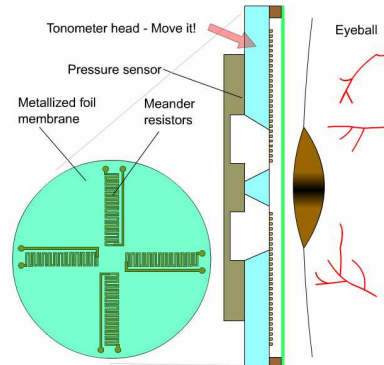
Működés: A szemgolyót a szaruhártyánál megnyomva egy adott nagyságú felületen síkfelületre deformálják, és az ehhez szükséges erőt mérik.

Egészséges embernél 1,333-2 Pa (10-15 Hgmm).

Erőt és felületet (körátmérőt) kell egyidejűleg mérni.

9

SZEMNYOMÁS MÉRÉS



10

KÉPALKOTÓ DIAGNOSZTIKAI ELJÁRÁSOK

Radiológiai, nukleáris, rádiófrekvenciás, és ultrahangos eljárások.

Komputertomográfia (CT): Röntgen sugárzás.

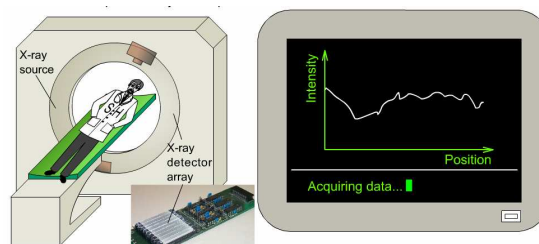
Pozitron emissziós tomográfia (PET): pozitron-elektron párok megsemmisülésénél keletkező γ -sugárzás.

Mágneses rezonanciás képalkotás (MRI): rádiófrekvenciás sugárzás.

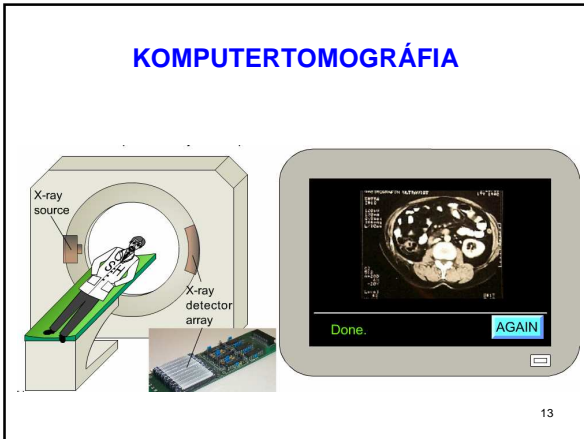
Ultrahang-echo: mechanikai (ultrahang) rezgések.

11

KOMPUTERTOMOGRÁFIA



12



PET: POZITRONEMISSZIÓS TOMOGRAFIA

Izotópos diagnosztikai nagyérzékenységű képalkotó eljárás, amely a szervezetbe juttatott pozitronokat kibocsátó anyag segítségével információt ad bizonyos kóros elváltozásokról.

A beadott anyagból (többnyire FDG: fluordeoziglükóz) kilépő pozitronok elektronokkal találkozáskor szétsugárzódnak nagyenergiájú γ -fotonokká, ezeket egy detektorgyűrű érzékeli.

Metszeti kép: sejtek anyagcseréje, illetve az elváltozások pontos helye meghatározható.

Alkalmazás: orvoslás és kutatás, pl. daganatkeresés, agyműködés feltérképezése, Alzheimer-kór, epilepszia, stb.⁴

PET: FIZIKAI HÁTTÉR

β decay

2. Proton excess: β^+ decay

parent nucleus $\xrightarrow{\quad}$ daughter nucleus + e^+ + ν

$${}^A_Z X \longrightarrow {}^A_{Z-1} Y + e^+ + \nu$$

$${}^1_1 p^+ \longrightarrow {}^1_0 n + {}^0_0 \beta^+ + \nu$$

e^+ : positron – antiparticle of electron ν : neutrino

15

PET: FIZIKAI HÁTTÉR

$${}^A_Z X \longrightarrow {}^A_{Z-1} Y + e^+ + \nu$$

example

$${}^{11}_6 C \longrightarrow {}^{11}_5 B + e^+ + \nu$$

Fate of positron?

electron and positron are antiparticles : particles that are identical in their significant parameters except charge is equal but of opposite sense

16

PET: FIZIKAI HÁTTÉR

Annihilation - particle-antiparticle pairs can annihilate each other

The radioisotope emits a positron that interacts with an electron

The annihilation of the pair positron-electron generates two photons with 511 keV wandering in 180 degrees

Az elektron-pozitron megsemmisülésnél két ellentétes impulzusú γ foton keletkezik, ezeket detektálják

17

PET: FIZIKAI HÁTTÉR

- Conservation of momentum
 \Downarrow
two photons with opposite direction are produced
- Energy balance:
 $m_e c^2 + m_p c^2 = 2 h \nu$
mass – energy equivalence

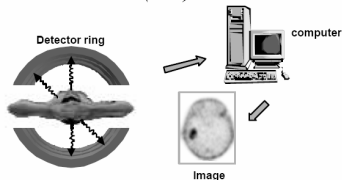
Az annihilációt relativisztikusan az energia- és impulzus-megmaradás írják le.

18

PET: POZITRONEMISSZIÓS TOMOGRÁFIA

Medical application of β^+ radiation

positron emission tomography (PET)



PET vizsgáló elrendezése

19

PET: POZITRONEMISSZIÓS TOMOGRÁFIA

Izotópos diagnosztikai nagyérzékenységű képalkotó eljárás, amely a szervezetbe juttatott pozitronokat kibocsátó anyag segítségével információt ad bizonyos kóros elváltozásokról.

A beadott anyagból (többnyire FDG: fluordeoziglükóz) kilépő pozitronok elektronokkal találkozáva szétsugárzódnak nagyenergiájú γ -fotonokká, ezeket egy detektorgyűrű érzékeli.

Metszeti kép: sejtek anyagcsereje, illetve az elváltozások pontos helye meghatározható.

Alkalmazás: orvoslás és kutatás, pl. daganatkeresés, agyműködés feltérképezése, Alzheimer-kór, epilepszia, stb.⁹

PET: TECHNIKAI HÁTÉR

Szükséges radioaktív izotópok: rövid felezési idők, nem szállíthatók, nem tárolhatók.

Helyszíni előállítás: ciklotron

Magyarország: Debrecen

21

MÁGNESES REZONANCIÁS KÉPALKOTÁS: MRI

Működési elv: erős mágneses térben (kb. 0,5 T) a protonok (víz!) a mágneses momentumok miatt rendeződnek, majd egy rádiófrekvenciás impulzus hatására magasabb energiájú állapotba jutnak. Az atommagok mágneses nyomatéka csak meghatározott szögeket zárhat be a mágneses térrel (kvantummechanika!), az egyes beállásokhoz más-más energia tartozik. A relaxáció során RF kisugárzás történik, ennek eloszlása a testszövet kémiai összetételétől, elsősorban víztartalmától függ.

Alkalmazás: gyulladásos, daganatos, vagy másképp károsodott szövetrészek felismerése.

Agy és gerincvelő rendellenességei (más módszerekkel nehezen vizsgálható).

22

MÁGNESES MAGREZONANCIA

A proton-(nukleáris-) precessziós magnetométer a legelterjedtebb skaláris teret mérő eszköz. Fő alkalmazásai: geológiai és geofizikai mérések és feltárások, valamint a geomágneses tér (légi) feltérképezése.

Működése fundamentális természeti állandó értékén alapul (proton giromágneses hányadosa, azaz a proton mágneses nyomatékának és spinjének hányadosa)

$$\gamma = (2,6751526 \pm 0,0000008) \times 10^8 \text{ T}^{-1}\text{s}^{-1}$$

$$\omega_p = \gamma B$$

(1 Tesla \rightarrow 42,6 MHz).

Elsődleges standardnak, illetve kalibrációs célokra is használják.

23

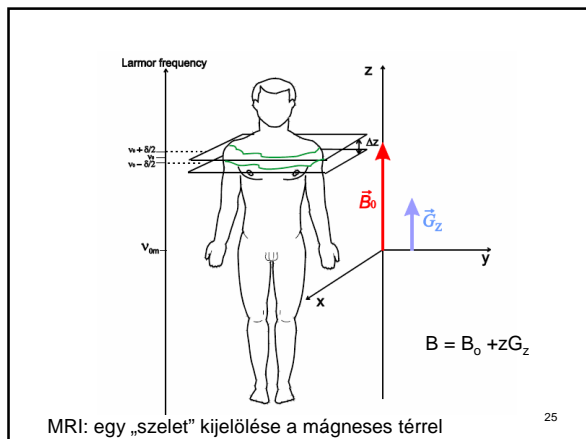
MRI KÉPALKOTÁS

The human body is composed of 70% water by weight. The water molecule bears two hydrogen protons and several other molecules of our body, like fat, also bear protons. Our body is therefore an ideal object for a proton NMR experiment.

However, the signal obtained with these *in vivo protons* is at first glance useless to obtain an image. The brilliant idea from Paul Lauterbur was to use magnetic field gradients to 'tag' the signal from protons according to their spatial position.

0.01-0.1 Tesla/m

24



MRI: KONTRASZT

Contrast can be caused by differences in proton density ρ_H . This explains the natural contrast observed on MR images between bones (low ρ_H) and fat (high ρ_H), for example.

The natural contrast of MRI is excellent, and in most scans, there is no need to improve it. However, in some important applications, such as tumour detection, exogenous contrast agents (CAs) have to be used in order to shorten the relaxation times of some of the tissue protons, which causes an improvement in contrast. In the example of figure 15, regions A and B could have different relaxation times because of the presence of CA in region B and its absence in region A. Two categories of CA are used clinically:

26

KONTRASZT

(1) Complexes of paramagnetic ions (gadolinium and manganese), acting similarly on T_1 and T_2 . These are composed of a paramagnetic Gd^{3+} or Mn^{2+} ion chelated by a molecule with small molecular weight.

(2) Superparamagnetic iron oxide nanoparticles, mainly acting on T_2 and T_2^* .

Kontraszt növelése: mágneses kontrasztanyag bevitele a szervezetbe: paramágneses ionokat (pl. Gd, Mn) tartalmazó vegyületek, vagy vasoxid nanorészecskék.

27

TUMOR DETECTION

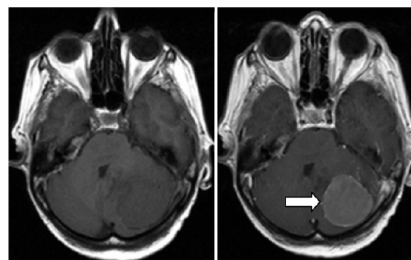


Figure 16. T_1 -weighted spin echo images of the brain, before (left) and after (right) injection of a gadolinium-based CA. The tumour appears brighter on the right image. Images acquired with a Philips Achieva 1.5 T MR scanner. Image courtesy of Dr Thierry Metens, ULB-Hôpital Erasme.

28

MRI: TECHNIKAI HÁTTÉR

Nagy térfogatban homogén mágneses tér: szupravezető szolenoid, hűtés folyékony héliummal (4,2 K).

Folyékony hélium szállítása, tárolása (1 liter lHe néhány ezer Ft), megfelelő dewaredényben (tipikusan 100 liter), vagy dewartartályban néhány hétig tárolható, He gáz visszanyerése célszerű.

Rádifrekvenciás berendezések, stb.

29

ORVOSBIOLÓGIAI KÉMIAI ÉRZÉKELŐK

Alkalmazások:

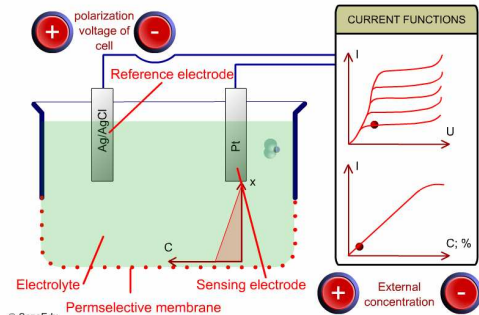
Vérben oldott gázok koncentrációja
Vér pH értéke

In-vivo illetve ex-vivo (pl. mintavételezés) érzékelés, illetve mérés.

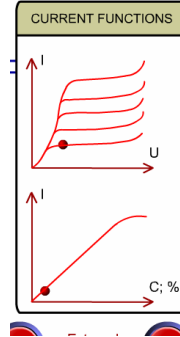
Általános mérési elv: Clark-típusú amperometrikus elektrokémiai cella.

30

AMPEROMETRIKUS ELEKTROKÉMIAI CELLA

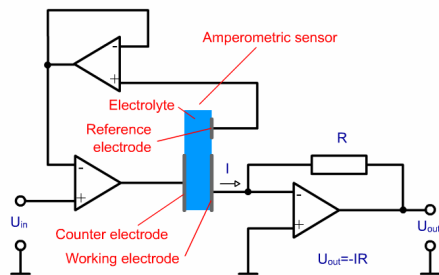


AMPEROMETRIKUS ELEKTROKÉMIAI CELLA



Amperometry is a method of electrochemical analysis in which the signal of interest is a current that is linearly dependent upon the concentration of the analyte. As the chemical species approach the working (or sensing) electrode, electrons are transferred from the analyte to the working electrode or to the analyte from the electrode. The direction of flow of electrons depends upon the properties of the analyte and can be controlled by the electric potential applied to the working electrode.

MÉRÉSI ELRENDEZÉS



33

TRANSZKUTÁN MÉRÉSI ELV

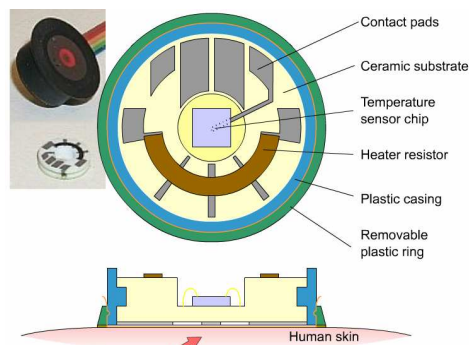
Vérbeli gázkoncentrációk bőrön keresztüli meghatározása. Nem invazív mérési eljárás!

Elve: magasabb hőmérsékleten (45 °C) a bőr átjárhatóvá válik az oxigén és széndioxid gázmolekulák részére (félígáteresztő membrán). Ekkor egyensúlyban a bőr külső felületén egy zárt üregben mért koncentrációkból a belső koncentrációk meghatározhatók.

Méréstechnika: hőmérsékletszabályozott Clark-cella

34

TRANSZKUTÁN ÉRZÉKELŐ



35

TRANSZKUTÁN ÉRZÉKELŐ

A new type transcutaneous pO₂ sensor structure is presented here, which is based on multilayer ceramic technology. The electrodes are made by thick film technology using small amounts of precious metals. The heating element is an integrated thick film resistor and a pn-junction is used for temperature sensing. The device works on 43.5 °C temperature. The ceramic body was molded into a plastic package. The PTFE membrane with a thickness of 10 μm was fastened with a mounting ring to the surface of the sensor. A conventional KCl solution with a buffering agent was used as electrolyte. A thin disc-shaped cellophane foil was placed between the electrodes and the membrane as a spacer.

36

OPTIKAI SZÁLAS ÉRZÉKELŐK

Jelentőségük:

Kis méret
Biokompatibilitás

In-vivo alkalmazás!

Optikai szálak vér pO_2 és pCO_2 érzékelők: invazív mérés.
Felépítés: optród jelleg

37

OPTÓD/OPTRÓD

Optód: Hasonlít az elektródra, de optikai elven működik. Általában két optikai szálból áll (be-kimenet). Működése az optódvégen elhelyezett anyagok által előidézett spektrális változásokon, vagy az emittált fény jellemzőinek változásán alapul.

Az optódvégen elhelyezett indikátor színváltozása miatt a reflektált fény spektruma megváltozik a gerjesztéshez képest - abszorpció változásokon alapuló optód

Fluoreszcencián alapuló: az optródok anyaga szekunder fényt emittál, mely a gerjesztő fénysugártól eltérő tulajdonságokat mutat. Ennek környezeti hatásokra történő spektrális változásait lehet az érzékelőkben felhasználni. Kemilumineszcencián vagy biolumineszcencián alapuló érzékelőkben nincs szükség gerjesztő fényforrásokra, a katalizált fényemissziót lehet érzékelésre használni.

38

OXIMETRIA

Vér oxigén telítettségének mérése, reflexiós optróddal.

Elv: hemoglobin (Hb) és oxihemoglobin (OxyHB) a szorpciós spektrumai eltérnek.

Két vizsgálati hullámhossz, 660 nm (itt nagy az eltérés), illetve 805 nm (itt kb. azonosak), stb.

39

BIOÉRZÉKELŐK

A bioszenzorok (biológiai szenzorok) a kémiai szenzorok alcsoportját alkotják, amelyeknél a felismerő anyag biológiai eredetű, és a szelektív felismerési lépés biológiai folyamatra épül, így lehet enzim-szubsztrát, antigén-antitest, receptor-agonista kölcsönhatás vagy nukleinsav hibridizáció. A különböző biológiai anyagok közül legáltalánosabban az enzimeket használják. A jelátvitel lehet elektrokémiai (amperometriás, potenciometriás), optikai vagy reakcióhő mérésén alapuló. Újabbban készítenek felületi plazmon-rezonancia detektáláson vagy tömegváltozás mérésén alapuló (kvarckristály mikromérleg alapú) és felületi akusztikus hullám detektáláson alapuló kémiai és bioszenzorokat is.

40

BIOÉRZÉKELŐK

A kémiai szenzorok jelének feldolgozásával egyes alkotók (atomok, molekulák és ionok) koncentrációja vagy szerkezetének megváltozása határozható meg.

A kémiai szenzor két részegységből áll: egy molekuláris felismerést biztosító anyagot (például receptort) tartalmazó felismerő részből (felismerő zónából) és egy fizikai-kémiai jelátvivő egységből.

A felismerő egység funkciója kettős: szelektív kölcsönhatás révén a szenzor szelektivitásának biztosítása, és a kémiai paraméter (általában koncentráció) mérhető jellé való átalakítása, amelyre a jelátvivő egység reagál.

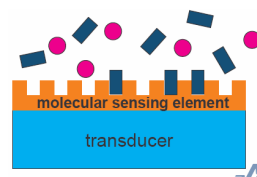
A kémiai és bio-szenzoroknál a legnagyobb kihívás a szelektív felismerő zóna (egység) tervezése és a jelátvivő egységhez való rögzítése.

41

BIOÉRZÉKELŐK

BIOSZENZOR = MOLEKULÁRIS ÉRZÉKELŐELEM + ÁTALAKÍTÓ

BIORECEPTOR + TRANZDUCER



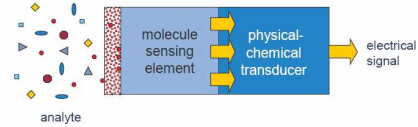
42

BIOÉRZÉKELŐK

Jellemző tulajdonságuk, hogy a kémiai felismerést biztosító alkotóelem és a fizikai-kémiai jelátalakító egység egy analitikai eszközben van integrálva. Ennek az integrációnak több fontos vonzata is van, amiért, annak ellenére, hogy a detektálási elvek (elektrokémiai, optikai, mikro-tömegmérésre visszavezetett, stb.) nem térnek el a többi analitikai eszköztől, a kémiai- és bioszenzorok külön, önálló tárgyalást igényelnek.

43

BIOSZENZOR DEFINÍCIÓJA (IUPAC)



A biosensor is a self-contained integrated device, which is capable of providing specific quantitative or semi-quantitative analytical information using a biological recognition element (biochemical receptor) which is retained in direct spatial contact with a transduction element. Because of their ability to be repeatedly calibrated, a biosensor should be clearly distinguished from a bioanalytical system, which requires additional processing steps, such as reagent addition.

44

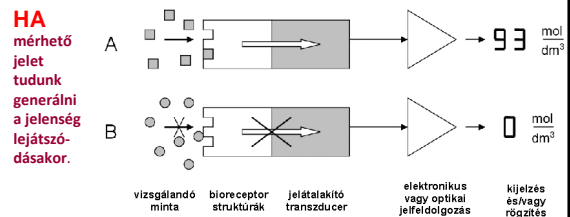
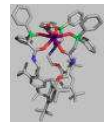
BIOÉRZÉKELŐK

A bioérzékelők olyan érzékelők, melyek működése az élő szervezetekre jellemző specifikus reakción alapul. Pl. a véroxigén-érzékelő NEM bioszenzor, hanem egy, az orvosi biológiai célokra kialakított kémiai érzékelő. Ugyanakkor az enzimatis reakciókon alapuló alkohol-érzékelő bioszenzor, még akkor is, ha azt ipari folyamatokban használják oldatok összetételének meghatározására.

45

BIOÉRZÉKLŐK ALAPELVE

- A természetben számtalan specifikus molekuláris szintű felismerési mechanizmus létezik.
- Ezeket mindig egy biomolekula és annak morfológiájához (3D struktúra, elektromos töltésseloszlás stb.) illeszkedő komplementer molekula között figyelhetjük meg.
- Ez az érzékeny és szelektív felismerés kiaknázható,



BIO – NANO ÉRZÉKELŐ

Sok dolog, ami **bio...**

...egyben **nano is!**



A BIOÉRZÉKELŐK FAJTÁI

Affinitás bioérzékelők

(csak a szelektív „kulcs-zár” összekapcsolódásból áll a bioaktivitás, nincs ezzel járó plusz reakció)

DNS érzékelők

immobilizált egyszálú DNS molekula segítségével detektálható egy komplementer bázissorendű egyszálú DNS. (A DNS nanoszerkezetében rejlik a kódolás egy-egyértelműsége is és az információ sokszorosíthatóság is)

Immunoszenzorok

egy antigén és az ellene pl. nyúlban termelődő komplementer antitest összekapcsolódását használjuk ki.

48

A BIOÉRZÉKELŐK FAJTÁI

Reaktív bioérzékelők

a „kulcs-zár” összekapcsolódás eredményeképpen lezajlik valamilyen plusz reakció is, ami megkönnyíti a detektálást

Egész sejt alapú érzékelők

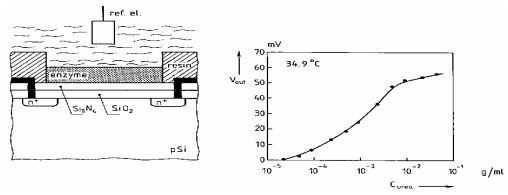
kiaknázhathatjuk, hogy bizonyos sejtek anyagcseréje (és így környezete is) szelektíven változik egyes biológiai v. kémiai behatásokra.

Enzimátikus (más néven biokatalitikus) érzékelők

egy érzékelő transzducerére immobilizált enzimfehérje-molekula aktív centrumába bekötődő szubsztrát molekulák enzimreakciókat váltanak ki, és a reakció(k) sebessége arányos a szubsztrátmolekulák koncentrációjával.

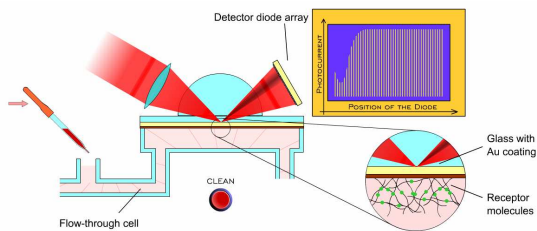
49

BIOSZENZOR: UREA ÉRZÉKENY ISFET



Enzim: olyan katalizátor, mely csak egy bizonyos reakciót gyorsít (pl. inzulin→glükóz). ENFET=EnzymeFET
Az ureáz a vese működésével kapcsolatban van jelen a vérben, és katalizálja a következő reakciót:
 $(\text{NH}_2)_2\text{CO} + 2\text{H}_2\text{O} + \text{H}^+ \rightarrow 2\text{NH}_4^+ + \text{HCO}_3^-$
Az oldat pH-ját befolyásolja a reakció, ez az ISFET-tel mérhető.

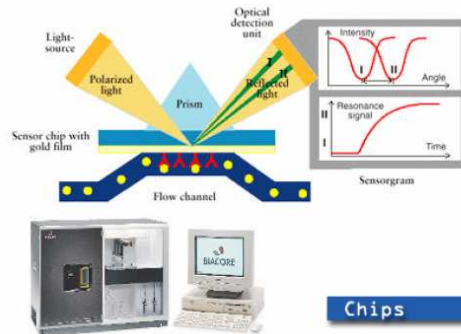
SURFACE PLASMON DETECTION



Bioszenzor: felületi plazmon detektálás optikai reflexióval.

51

SURFACE PLASMON DETECTION



Chips

52

VÉGE

53